Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II: Professor Dr. med. R. Jacob
Direktor: Professor Dr. med. R. Jacob

Die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels beim Rattenherzen unter Sauerstoffmangelbedingungen

Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Nachbarventrikels

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dipl. Phys. Manfred Josef Köhler
aus Oberdorf am Ipf

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543903_0097

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Tübingen
Lehrstuhl II: Professor Dr. med. R. Jacob
Direktor: Professor Dr. med. R. Jacob

Die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels beim Rattenherzen unter Sauerstoffmangelbedingungen

Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung des Nachbarventrikels

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dipl. Phys. Manfred Josef Köhler
aus Oberdorf am Ipf

1983

Dekan:	Professor Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. R. Jacob
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. H. Seboldt

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Methoden A	
	1. Präparation	4
	2. Meßsystem	4
	3. Versuchsablauf	5
	4. Zusätzliches Vorgehen beim rechten Ventrikel	6
	5. Versuchsprotokoll	6
	6. Auswertung der Schreiberaufzeichnung	6
	7. Statistik	7
	8. Darstellung der Ergebnisse	8
III.	Methoden B	
	1. Steifheit und Steifheitsindex	9
	2. Tangentieller E-Modul und Steifheitskonstante	10
	3. Berechnungen für den Ventrikel als Hohlkugel	11
	4. Die Relation E über σ	12
	5. Die Relation σ über ε	12
IV.	Versuchsergebnisse	
	1. Änderungen im Kreislaufsystem unter Hypoxie	14
	2. Die Veränderung der Blutwerte	14
	3. Ruhedehnungskurven ohne Beeinflussung des rechten Ventrikels	15
	4. Ruhedehnungskurve mit gleichzeitigen Messungen am rechten Ventrikel	16
	5. Versuche bei definiertem Füllungszustand des rechten Ventrikels	17
	6. Versuche bei längeren Hypoxiezeiten	19
	7. Einfluß einer 2 Min. dauernden Hypoxie auf die Steifheitskonstante	19
	8. Die Steifheitskonstante des linken Ventrikels bei unterschiedlicher Füllung des rechten Ventrikels	20
	9. Die Steifheitskonstante des linken Ventrikels ohne Beeinflussung des rechten Ventrikels	20
	10. Die Beziehung zwischen Wandspannung und Umfang	20

Seite

V. Diskussion

1. Vergleich der Ergebnisse, die nur am linken Ventrikel gewonnen wurden 22
2. Einfluß der Hypoxie bei unterschiedlichen Versuchsanordnungen 22
3. Bedingungen für die Ausbildung der Kontraktur 24
4. Einfluß der Glucose 25
5. Einflüsse des rechten Ventrikels 25
6. Bedeutung der Elastizitätsparameter 26
7. Einflüsse des rechten Ventrikels in Situ 27
8. Arbeitsfähigkeit des Herzens unter Hypoxie 28
9. Einflüsse anderer Faktoren 29

VI. Zusammenfassung 31

VII. Abbildungen 33

VIII. Literaturverzeichnis 45

I. Einleitung und Problemstellung

Eine dem Bedarf angepaßte Blutversorgung des Gesamtorganismus und der Teilkreisläufe ist für die Lebensfähigkeit des Organismus unerläßlich.Ein Teil der Regelung geschieht zentralnervös und humoral über das sympathische und parasympathische Nervensystem, ein anderer Teil wird vom Herzen selbst durch seine biomechanische Eigenschaften bewerkstelligt.Schon FRANK (1895) und STARLING (1920) stellten fest,daß eine vergrößerte diastolische Füllung des Ventrikels eine Vergrößerung der Herzleistung bewirkt.Eine mögliche Erklärung dieses Frank-Starling-Mechanismus ist die "sliding-filaments"-Theorie nach GORDON, A.M., et al. (1966): Die entwickelte Kraft einer Myokardeinheit hängt vom Überlappungsgrad der Myofilamente ab.

Die diastolische Füllung des Herzens geschieht überwiegend passiv, indem das Blut entlang eines geringen Druckgefälles vom Venensystem über den Vorhof in den Ventrikel einströmt. Dieser Prozeß wird zusätzlich gefördert durch Rückbewegung der Ventilebene und durch eine aktive Vorhofskontraktion. Bei der diastolischen Füllung wird das relaxierte Herz gedehnt und im Ventrikelinneren baut sich ein Druck auf. Die enddiastolischen Druck-Volumenbeziehungen entsprechen bei mäßiger Herzfrequenz weitgehend der Ruhedehnungskurve. Unter pathophysiologischen Bedingungen kann eine Veränderung der Ruhedehnungskurve auftreten. Dies wirkt sich auf die Arbeitsfähigkeit des Herzens aus.

Die Ruhedehnungskurve kann durch verschiedene Faktoren beeinflußt werden (GLANTZ and PARMLEY 1978; ROSS 1979; JACOB 1980; HOLUBARSCH 1980). Im Falle einer Herzhypertrophie durch Druckbelastung ändert sich die Ventrikelgeometrie. Wegen der vergrößerten Wandstärke wird die Ruhedehnungskurve des Gesamtherzens nach links verlagert und versteilert, wenn keine Dilatation vorliegt. Das heißt, für dasselbe Füllungsvolumen wird ein größerer Druck benötigt.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Ein erhöhter Druck in den Koronarien bewirkt eine Absteifung der Kammerwandung,von Arnold (1967) als Gartenschlaucheffekt bezeichnet. Die Ruhedehnungskurve wird geringfügig nach links verlagert und versteilert.

Auch am Ende der Diastole können noch Kontraktionsrückstände der vorangehenden Systole die Kammermuskulatur des Herzens scheinbar steifer machen. Dieser Effekt spielt nur bei sehr hohen Herzfrequenzen eine Rolle.

Nach einem Herzinfarkt wird das zugrundegegangene Muskelgewebe durch Bindegewebe ersetzt, welches weniger dehnbar ist. Die Ruhedehnungskurve ist jetzt nach links verlagert und versteilert. Durch Arzneimittel (z.B. toxische Digitaliskonzentrationen), Ischämie oder Hypoxie kann die Elastizität des Myokards reversibel oder irreversibel im Sinne einer Kontraktur oder eines Rigor verändert werden.

Das Septum ist eine gemeinsame Wand der beiden Herzventrikel. Wenn sich der Druck in einem Ventrikel erhöht, wird durch das Septum auch der andere Ventrikel beeinflußt.

Um den quantitativen Beitrag eines dieser fünf Faktoren zu bestimmen, müssen die Bedingungen für die anderen vier Faktoren konstant gehalten werden. Beim Gesamtorganismus ist dies ohne äußere Eingriffe nicht oder zumindest nur sehr bedingt möglich.

Unter Hypoxie verlagert sich die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels zu höheren Druckwerten (MOSER 1977). Bei diesen Messungen wurde der Einfluß des rechten Ventrikels nicht berücksichtigt. Jedoch stellten ULLRICH et al. bereits 1954 fest, daß der Druck im rechten Ventrikel einen großen Einfluß auf den linken Ventrikel haben kann.

Es war die Fragestellung der vorliegenden Untersuchung, welchen Einfluß der rechte Ventrikel bei der gegebenen Versuchsdurchführung hat und wie die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels durch Hypoxie verändert wird.

Der Versuch war so zu planen, daß die Verhältnisse im rechten Ventrikel gezielt variiert wurden, um dann die Auswirkungen auf den linken Ventrikel zu studieren. Oder der Einfluß des rechten Ventrikels wurde während des Versuchs konstant gehalten, um dann den Effekt, der durch die Hypoxie allein bedingt ist, beobachten zu können.

II. Methoden A

1. Präparation

Die Ruhedehnungskurven wurden am Herzen in situ bei offenem Thorax ermittelt. Als Versuchstiere dienten 82 männliche Wistar Ratten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 340 g. Das gesamte Herz wog durchschnittlich 1,2 g. Die Tiere wurden mit Urethan intraperitoneal (1 - 1,5 g/kg Körpergewicht) narkotisiert. Nach Intubation wurde der Thorax am Sternum eröffnet und das Herz aus dem Perikard freipräpariert. Alle Messungen beziehen sich also auf den linken Ventrikel bei eröffnetem Herzbeutel. An der Herzspitze wurden zwei in 0,5 mm Abstand verlötete Kanülen in den linken Ventrikel eingeführt. Die Kanülenenden waren, auch seitlich perforiert, um eine Verlegung des Lumens durch das Endokard beim Absaugen zu verhindern. Nun wurden die Kanülen je mit 0,5 ml physiologischer Na Cl-Lösung gespült, die 2 % Liquemin® enthielt. Mit dieser Lösung waren auch Druckaufnehmer und Spritze gefüllt.

2. Meßsystem

Eine Übersicht über das Meßsystem gibt Abb. 1.
Eine Kanüle war mit einem STATHAM P 23 dB-Transducer (Eigenfrequenz 140 Hz) verbunden. Das Signal wurde über eine Meßbrücke einem 7-Kanal-Schreiber (beide von Fa. HELLIGE) zugeführt. In geringer Verstärkung ergibt die Signalaufzeichnung ein Bild des systolischen Drucks, dieser um den Faktor 10 verstärkt, läßt die Auswertung des enddiastolischen Drucks zu. Es wurde auch der 1. Differentialquotient dp/dt registriert, um die Leistungsfähigkeit des Herzens zu beurteilen.

Die zweite Kanüle war über einen kurzen durchsichtigen Schlauch mit einer Tuberkulinglasspritze (1 ml) verbunden. Mit ihr wurde im Versuch das Ventrikelvolumen variiert. Der Spritzenstempel war mechanisch mit einem Flachbahnpotentiometer gekoppelt. Dies hatte eine lineare

Charakteristik und lieferte eine dem Spritzenvolumen proportionale Spannung, die auf einem weiteren Kanal aufgezeichnet wurde.

3. Versuchsablauf

Für die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels benötigt man neben dem enddiastolischen Druck, der aus der Schreiberaufzeichnung hervorgeht, noch das Volumen im linken Ventrikel. Dazu wurde an der Herzbasis zwischen Vorhöfen und Kammern eine Ligatur angelegt, so daß sich das Ventrikelvolumen nur noch über die Verschiebung des Spritzenstempels änderte. Als Ligatur bewährte sich eine dünne isolierte Kupferlitze, die als Schlaufe aus einem Messingröhrchen herausragte. Sie konnte schnell angebracht und nach Versuchsende schnell wieder entfernt werden.

Nach Anlegen der Ligatur arbeitete das Herz isovolumetrisch. Mit der Spritze wurde nun das Volumen des linken Ventrikels abgesaugt, bis ein plötzlicher steiler Druckabfall eintrat. Dann befindet sich im Ventrikel praktisch kein Blut mehr. Während 4 - 5 s wurde das Herz mit 0,3 bis 0,4 ml gefüllt (Dehnung), dann wurde mit derselben Geschwindigkeit das Volumen wieder abgesaugt (Entdehnung), bis ein steiler Druckabfall eintrat, also der Ventrikel wieder leer war. Dann wurde die Ligatur entfernt und die Beatmungspumpe wieder eingeschaltet. Sie war nach Anlegen der Ligatur abgeschaltet worden, um atemabhängige Druckschwankungen zu vermeiden.

Die Versuchstiere wurden entweder mit Zimmerluft oder für kurze Zeit mit reinem Stickstoff beatmet. Im Blut waren bei Luftatmung 16 Vol % O_2, nach 2 Min. Hypoxie 4 Vol % O_2 und nach 8 Min. 2,5 Vol % O_2.

4. Zusätzliches Vorgehen beim rechten Ventrikel

Bei einem Teil der Versuche wurde auch der Druck im rechten Ventrikel registriert. Etwas rechts von der Herzspitze wurde zusätzlich eine Kanüle in den rechten Ventrikel eingeführt. Sie war über einen Dreiwegehahn mit einem STATHAM P 23 B Transducer verbunden. Dessen Signal wurde über eine Meßbrücke und Verstärker der Fa. HELLIGE dem Schreiber zugeführt.

Wenn die Ligatur angelegt war, konnte über einen Dreiwegehahn das Volumen im rechten Ventrikel variiert werden. Es wurden zwei Extremfälle gewählt, um den Einfluß des rechten Ventrikels zu erkennen. Zum einen wurde der rechte Ventrikel ganz leergesaugt; dann traten keine positiven Druckwerte im rechten Ventrikel auf, solange die Ligatur zugezogen war. Zum anderen wurde der rechte Ventrikel leergesaugt und mit 0,2 ml phys. Na Ci Lösung und Blut gefüllt, dann entwickelte sich ein hoher enddiastolischer Druck im rechten Ventrikel, der im Mittel 6 Torr betrug.

5. Versuchsprotokoll

Abb. 2 zeigt die Registrierung einer Entdehnung. Das Versuchstier war vor dem Versuch mit Luft beatmet worden (Kontrollkurve). Auf Kanal 1 ist der Druckwert p registriert, auf Kanal 2 ist das Signal von Kanal 1 um das 10-fache verstärkt, dadurch werden die Druckgipfel abgeschnitten, aber man kann den enddiastolischen Druck (EDP) sicher auswerten. Auf Kanal 3 wird das Volumen geschrieben, als Nullpunkt gilt die Stelle des steilen Druckabfalls.

6. Auswertung der Schreiberaufzeichnung

Ausgewertet wurden nur solche Versuche, die bestimmte Kriterien erfüllten:

Die Herzfrequenz sollte unter 180 1/Min. liegen. Diese Forderung war

meistens erfüllt, da die Ligatur das Reizleitungssystem reversibel unterbrach und das Herz so im langsamen Kammerrhythmus schlug. So war sichergestellt, daß der enddiastolische Druck nicht durch Kontraktionsrückstände verfälscht wurde. Der Nullpunkt des Volumens nach dem ersten Absaugen und der Nullpunkt des Volumens nach der Entdehnung mußten übereinstimmen; dann war das Meßsystem dicht. Ein Volumenverlust bei der Entdehnung bedeutet eine Versteilerung der Ruhedehnungskurve, die von dem Effekt, der durch eine Versteifung des Myokards eintritt, nicht zu unterscheiden ist. Nur im Hinblick auf diese wichtige Kontrolle wurde das erste Absaugen durchgeführt.

Die Auswertung selbst erfolgte mit Hilfe eines Computers HEWLETT-PACKARD Series 2020 mit Digitizer, Kassetten-Bandeinheit und Plotter. Die Eichfaktoren wurden in den Computer eingegeben, dann wurden über den Digitizer die Nullpunkte für Druck und Volumen sowie die Meßpunkte, nämlich der EDP und der korrespondierende Volumenpunkt, eingelesen. Ein selbsterstelltes Programm druckte die Ergebnisse aus und zeichnete die Ruhedehnungskurve. Die Meßwerte wurden zur weiteren Verarbeitung auf der Bandkassette gespeichert.

7. Statistik

Zu jeder Ruhedehnungskurve die nach Hypoxie aufgenommen wurde, gab es eine Kontrollkurve bei derselben Ratte nach Luftbeatmung. Aus allen Ruhedehnungskurven mit denselben rechtsventrikulären und hypoxischen Versuchsbedingungen wurden Mittelwertskurven berechnet und ebenso aus den jeweiligen Kontrollkurven. Dies geschah mit einem Computerprogramm, das aus jeder Meßkurve 10 Stützpunkte mit Hilfe einer quadratischen Interpolation berechnete. Man hatte nun zu den festgelegten Volumenwerten für jede Meßkurve einen Druckwert, der zur Mittelwertbildung, zum Errechnen der Standardabweichung des Mittelwerts ($S/\sqrt{n}$) und für den Student-t-Test (gepaart) benutzt wurde.

8. Darstellung der Ergebnisse

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden Einzelkurven mit ihren Meßpunkten und Mittelwertskurven benutzt. Bei den Mittelwertskurven wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des Mittelwerts $S_{\bar{x}}$ eingezeichnet. Dies erleichtert die Übersicht, um signifikante Ergebnisse zu erkennen.

III. Methoden B

Die elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand
- mathematische Beschreibungen -

Die Ruhedehnungskurve des Ventrikels sind nicht dazu geeignet, die Materialeigenschaften des Myokards zu beschrieben. Wenn sich zwei Ventrikel nur in der Wandstärke unterscheiden würden, so würde der Ventrikel mit der dickeren Wand eine steilere Ruhedehnungskurve liefern. Entsprechend würde bei verschieden großen Ventrikeln mit gleicher Wandstärke der größere Ventrikel eine flachere Ruhedehnungskurve liefern. Es spielt also das Verhältnis von Ventrikelvolumen (V) zum Volumen der Kammerwand (W) eine Rolle. Dieses V/W kann als ein Normierungsfaktor angesehen werden.

1. Steifheit und Steifheitsindex

Die Ruhedehnungskurve hat einen S-förmigen Verlauf, wobei der Bereich nach dem Wendepunkt durch eine Exponentialfunktion der allgemeinen Form

$$p = a \cdot e^{b \cdot v} - c \qquad (1)$$

beschrieben werden kann. Einige Ruhedehnungskurven wurden nach dieser Gleichung angepaßt, wobei sich zeigte, daß der Achsenabschnitt c vernachlässigt werden kann. Nach DIAMOND and FORRESTER (1972) erhält man daraus durch Differenzieren die Steifheit: $(\frac{dp}{dv})$

$$\frac{dp}{dv} = a \cdot b \cdot e^{b \cdot v} \qquad (2)$$

mit der Ausgangsfunktion ergibt sich:

$$\frac{dp}{dv} = b \, (\, p + c \,) \qquad (3)$$

Das heißt, die Steifheit hängt linear vom Druck ab. DIAMOND and FORRESTER (1972) definieren b als Steifheitsindex. Dieser Index ist jedoch nur von Belang, wenn man Herzen mit gleicher Geometrie be-

trachtet. Es wurden nämlich keine Normierungen bezüglich der Ventrikelgeometrie vorgenommen.

2. Tangentieller E-Modul und Steifheitskonstante

Um den Effekt der Hypoxie quantitativ zu beschreiben und die Veränderungen bei verschiedenen Spezies mit unterschiedlichen Herzgrößen vergleichen zu können, muß man aus den Versuchsergebnissen die elastischen Eigenschaften der Ventrikelwand berechnen. Man möchte eine Materialkonstante analog zum Hooke'schen Gesetz erhalten. Bei einem dreidimensionalen Körper wird die Spannung $\sigma = \frac{\text{Kraft}}{\text{Fläche}}$ mit der relativen Längenänderung $\varepsilon = \frac{\ell + \ell_0}{\ell_0}$ verknüpft. Bei biologischem Material ist diese Beziehung zwischen Spannung und Länge nicht linear, so daß es erforderlich ist, eine abgeleitete Größe einzuführen, nämlich den tangentiellen E-Modul.

Für die Ruhedehnungskurve des Streifenpräparates haben MIRSKY and PARMLEY (1973) folgende exponentielle Beziehung nachgewiesen:

$$\sigma = a \cdot e^{b \cdot \varepsilon} + c \qquad (4)$$

Entsprechend wie oben beim Steifheitsindex betrachtet man die Steigung dieser Kurve, um einen Materialindex zu erhalten. Durch Differenzieren und Einsetzen ergibt sich:

$$E = \frac{d\sigma}{d\varepsilon} = b \cdot \sigma - b \cdot c \qquad (5)$$

Diese Größe E wird nach O. FRANK (1920) als tangentieller oder differentieller E-Modul bezeichnet.

Um obige Größen zu erhalten, benötigt man am Ventrikel folgende Meßwerte:

Diastolischer Druck	: P	
Volumen der Ventrikelwand:	W	(aus dem Feuchtgewicht des linken Ventrikels)
Wanddicke	: h	

Ventrikelinnenvolumen bei P = 0 : Vo (entspricht der Ausgangslänge lo, die für ε benötigt wird)

Steigung der Ruhedehnungskurve am Meßpunkt : $\frac{dp}{dv}$

3. Berechnungen für den Ventrikel als Hohlkugel

Die Wandspannung σ und der tangentielle E-Modul sind innerhalb der Ventrikelwand nicht konstant. Anstatt nun über die Wand gemittelte Werte zu berechnen, ist es wesentlich einfacher, die Werte die in der Wandmitte auftreten zu bestimmen (GÖLICH: in HEPP et al. 1973; MIRSKY and PARMLEY 1973). Dabei geht auch keine wesentliche Information verloren.

Es gilt für die Spannung in Wandmitte:

$$\sigma_R = \frac{V}{W} \cdot P \left\{ 1 + \frac{4\ (V + W)}{\left[V^{1/3} + (V + W)^{1/3}\right]^3} \right\} \quad (6)$$

Die Wandspannung ist proportional zum Druck im Ventrikel, sie wird mit dem Quotienten $\frac{V}{W}$ normiert, der Term in Klammern ist ein Korrekturfaktor.

Für den tangentiellen E-Modul in der Wandmitte gilt:

$$E_R = 3 \left\{ \frac{V}{W} \cdot P - \sigma_R + \left[\frac{\sigma_R}{V} + \frac{W \cdot \sigma_R - V \cdot P}{W\,(V + W)} + \frac{\sigma_R}{P} \frac{dp}{dv} \right] \cdot \frac{V^{1/3} + (V + W)^{1/3}}{V^{-2/3} + (V + W)^{-2/3}} \right\} \quad (7)$$

Zwischen E_R und σ_R besteht eine lineare Abhängigkeit, wenn entsprechend Gleichung (3) $\frac{dp}{dv}$ linear von P und damit von σ abhängt.

4. Die Relation E über σ

Die elastischen Eigenschaften bei biologischem Material wie der Herzmuskulatur werden nun durch die Funktion

$$E_R = f\ (\sigma_R) \qquad (8)$$

beschrieben. Diese ergibt für größeren Druck eine Gerade wie durch Gleichung (5) angegeben, wobei die elastischen Eigenschaften für die Steigung b der Geraden bestimmend sein sollen, diese Steigung wird auch als Steifheitskonstante bezeichnet.

5. Die Relation σ über ε

Um einen Auftragungsmodus zu erhalten, der die Einflüsse von Hypoxie oder vom rechten Ventrikel deutlich macht, müssen Größen verwendet werden, die möglichst direkt aus der Ruhedehnungskurve hergeleitet werden, die aber andererseits eine unterschiedliche Ventrikelgeometrie berücksichtigen. Hierzu erscheint die Wandspannung σ und die relative Verlängerung $\varepsilon = \frac{\ell - \ell_0}{\ell_0}$ geeignet. Bei kristallinem, anorganischem Material ergibt eine solche Auftragung eine Gerade. Bei biologischem, organischem Material ergibt sich eine Exponentialfunktion entsprechend Gleichung (4). Für die Versuchsreihen wurden die σ und $2\pi r$-Werte aufgetragen. Es wurde statt ε der Umfang $2\pi r$ gewählt, da für ε die Ruhelänge $\ell_0 = 2\pi r_0$ beim Innendruck $p = o$ bestimmt werden muß. Ein Fehler bei ℓ_0 wirkt sich auch auf ε aus, so daß man mit dem Umfang $2\pi r$ einen verläßlicher zu bestimmenden Wert hat. Dieses Vorgehen bedeutet eine Maßstabsveränderung auf der Abszisse, bedingt jedoch keine prinzipielle Veränderung der Kurvenform.

Ob die Kurven einer e-Funktion nach Gleichung (4) entsprechen, läßt sich nach logarithmischer Auftragung entscheiden. Wenn sich Geraden ergeben, so bedeutet das, daß der Achsenabschnitt c vernachlässigt werden darf, die Gleichung (4) sich also vereinfacht zu

$$\sigma = a \cdot e^{b \cdot \varepsilon} \qquad (4\ b)$$

und logarithmiert

$$\lg \sigma = \lg a + b \cdot \varepsilon$$

Die Steigung in der logarithmischen Darstellung entspricht der Steifheitskonstanten b.

IV. Versuchsergebnisse

1. Änderungen im Kreislaufsystem unter Hypoxie

Bei Sauerstoffmangel treten im Kreislauf verschiedene Effekte auf. Diese lassen sich am besten zeigen, wenn man die Hüllkurven der beobachteten Parameter betrachtet (Abb. 3).

Wenige Sekunden nach Beatmung mit reinem Stickstoff erhöht sich der Puls, manchmal auf den dreifachen Wert. Die Druckanstiegsgeschwindigkeit und die Erschlaffungsgeschwindigkeit nehmen zu, der systolische Druck steigt um 50 % und der EDP nimmt zu. Dies sind Zeichen einer starken Katecholaminausschüttung mit ihrer positiv chronotropen und inotropen Wirkung (CRASS et al. 1975). Sie bewirken auch eine Vasokonstriktion in der Peripherie und im venösen System, die zum Teil den Anstieg im EDP verursacht. Das Druckmaximum des enddiastolischen Drucks tritt erst eine halbe Minute nach dem Druckmaximum des systolischen Drucks auf. Besonders stark ist der Anstieg des EDP im rechten Ventrikel, dieser wird durch den größeren Tonus des kapazitiven Systems stärker gefüllt. Zum anderen erhöht sich der Strömungswiderstand der Lungen bei Hypoxie (BERGOFSKY and HOLTZMANN 1967). Dadurch wird der systolische Auswurf des rechten Ventrikels eingeschränkt. Insgesamt erscheint das Herz vergrößert, wobei insbesondere der rechte Ventrikel aufgebläht ist. Nach 2 Minuten hat sich ein Gleichgewichtszustand eingestellt, dies ist also ein günstiger Zeitpunkt für Messungen. Bei einer länger als 3 Minuten dauernden Beatmung mit reinem N_2 sinkt die Herzleistung beständig ab.

2. Die Veränderung der Blutwerte

Die Veränderung der Blutwerte wurde nicht systematisch gemessen. Bei zwei Versuchen wurde der pH-Wert des Blutes bestimmt. Durch 2 Minuten Beatmung mit Stickstoff wurde der ph-Wert von 7,4 auf 7,3 geändert. Bei drei Versuchsreihen wurde der Glucosegehalt des Blutes bestimmt. Der Glucosegehalt stieg aufgrund der Katecholaminausschüttung um

20 % bis 50 %, fiel aber bei länger dauernder Hypoxie wieder leicht ab.

Bei sechs Versuchen wurde der Sauerstoffgehalt bestimmt. Der Sauerstoffgehalt nimmt bei Stickstoffbeatmung kontinuierlich ab, von 16 Vol % O_2 bei Luftatmung über 4 Vol % O_2 nach 2 Minuten. N_2-Atmung bis 2,5 Vol % O_2 nach 8 Minuten N_2-Atmung.

3. Ruhedehnungskurven ohne Beeinflussung des rechten Ventrikels

Abb. 4 zeigt zwei Ruhedehnungskurven, die als charakteristische Ergebnisse gelten dürfen. Die Ruhedehnungskurve ist nach 2 Minuten Hypoxie deutlich versteilert, d.h. die Dehnbarkeit des linken Ventrikels hat abgenommen. In diesem gezeigten Fall wurde zuerst die Ruhedehnungskurve nach Luftatmung (Kontrollkurve) aufgezeichnet. Auf diesen Eingriff folgte eine 8 Minuten dauernde Erholungsphase. Schon nach 3 Minuten hatte sich aber wieder ein "steady state" ausgebildet. Nach der Erholungsphase wurde die Atmung auf reinen Stickstoff umgestellt und für 2 Minuten beibehalten. Nun wurde wieder eine Ruhedehnungskurve aufgenommen.

Die Reihenfolge Luftatmung - Hypoxie wurde auch umgekehrt. Es wurden auch an ein und derselben Ratte mehrere Ruhedehnungskurven aufgenommen. Diese unterschiedlichen Varianten ergaben keine systematischen Veränderungen der Ruhedehnungskurven, die Effekte einer 2 Minuten Hypoxie scheinen reversibel zu sein. Genauere Aussagen lassen sich anhand der Einzelkurven nicht machen, da eine sehr große Streuung, besonders was die Ruhedehnungskurve bei Hypoxie betrifft, vorlag. Deshalb wurde aus 20 Luft-Hypoxie-Versuchspaaren, die von 10 Ratten stammen, je 2 pro Ratte, Mittelwertskurven berechnet.

In Abb. 5 sind diese Mittelwertskurven mit ihren Fehlerbalken dargestellt. Die Standardabweichung bei Luftatmung ist kleiner, als bei Hypoxie. In dem Bereich positiver Drucke ist der Unterschied zwischen

den Kurven signifikant ($p<0,01$). Die Aussagekraft dieser Kurven ist gering, da die Verhältnisse im rechten Ventrikel nicht beachtet wurden. Beim Anlegen der Ligatur kann nicht festgestellt werden, ob die Ventilebene in der Systole oder in der Diastole abgeklemmt wird und welches Volumen sich im rechten Ventrikel befindet. Einen Hinweis geben die Volumina, die zu Versuchsbeginn aus dem linken Ventrikel herausgesaugt werden. Diese streuen um einen Mittelwert, der bei vorangegangener Hypoxie größer ist (Abb. 6). Bei diesen abgesaugten Volumina dürfte es sich um das jeweilige Restvolumen des linken Ventrikels am Ende der Systole handeln. Beim Anlegen der Ligatur wird die Ventilebene über mehrere Herzaktionen verteilt langsam abgeklemmt, so daß erst der venöse Zufluß sistiert und das Herz wegen dem größeren systolischen Druck noch Blut auswerfen kann, so daß beim vollständigen Abkelmmen nur das Restvolumen im Ventrikel ist.

Entsprechend dem größeren Restvolumen erschien das Herz bei Hypoxie vergrößert. Zu Versuchsbeginn nach Anlegen der Ligatur lagen bei Hypoxie und Normoxie verschiedene Volumina im linken Ventrikel vor. Das läßt vermuten, daß auch im rechten Ventrikel die Volumina nicht gleich sind. Wenn bei den Ruhedehnungskurven bei Hypoxie und Normoxie verschiedene Volumina im abgeklemmten rechten Ventrikel zurückgehalten wurden, so bedeutet dies, daß die Versteilerung der Ruhedehnungskurven bei Hypoxie (Abb. 5) sowohl durch Elastizitätsänderungen des Myokards, als auch durch unterschiedliche Volumina im rechten Ventrikel bedingt waren.

4. Ruhedehnungskurve mit gleichzeitigen Messungen am rechten Ventrikel

Wie unter Kap. II (Methoden) schon ausgeführt, wurde der rechte Ventrikel in die Messungen mit einbezogen. Zuerst wurde bei der Aufnahme der Ruhedehnungskurven nur der Druck im rechten Ventrikel gemessen, ohne das Volumen zu beeinflussen. Bei Luftatmung betrug der rechtsventrikuläre enddiastolische Druck ungefähr 4 Torr, während der N_2-

Beatmung ungefähr 6 Torr. Während der Aufnahme der Ruhedehnungskurve steigt der Druck im rechten Ventrikel mit der Füllung des linken Ventrikels an. Abb. 7 ist eine Originalregistrierung eines solchen Versuchs bei Hypoxie. Der enddiastolische Druck im rechten Ventrikel ist beträchtlich, dieser muß also stark gefüllt sein.

Bei verschiedenen Versuchen wurde nun nach Ligatur der rechte Ventrikel leergesaugt und dieses Volumen bestimmt (Abb. 8), das wie oben ausgeführt identisch mit dem Restvolumen sein dürfte. Bei Abklemmen nach Luftatmung befanden sich im rechten Ventrikel durchschnittlich 0,02 ml. Bei Abklemmen nach Hypoxie befanden sich im rechten Ventrikel durchschnittlich 0,18 ml.

5. Versuche bei definiertem Füllungszustand des rechten Ventrikels

Die vorangehenden Versuche haben gezeigt, daß die Füllung des rechten Ventrikels unter verschiedenen Versuchsbedingungen (Hypoxie, Normoxie) nicht konstant ist. Deshalb wurde in den folgenden Versuchen der rechte Ventrikel entweder leergesaugt oder leergesaugt und mit 0,2 ml gefüllt.

5.a) Versuche bei Normoxie

Abb. 9 zeigt die Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels bei Normoxie. Die untere Kurve ergab sich, nachdem der rechte Ventrikel leergesaugt worden war; die obere Kurve, nachdem der rechte Ventrikel geleert und mit 0,2 ml gefüllt worden war. Diese Kurven sind Mittelwertskurven aus sechs Messungen an vier Ratten. Der Unterschied ist mit $p < 0{,}01$ signifikant.

Umgekehrt ergeben sich auch Druckveränderungen im rechten Ventrikel durch die Füllung des linken Ventrikels. In Abb. 10 sind über den Volumenwerten des linken Ventrikels die Druckwerte des linken

und rechten Ventrikels aus einem charakteristischen Versuch dargestellt. Der rechte Ventrikel ist entsprechend Fall b) mit 0,2 ml gefüllt. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen dem Druck im rechten Ventrikel und dem Volumen im linken Ventrikel. Während der Druck im linken Ventrikel auf 6 Torr ansteigt, ändert sich der Druck im rechten Ventrikel nur um 2 Torr.

5.b) Versuche bei Hypoxie

Abb. 11 zeigt die Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels nach 2 Min. Hypoxie. Die untere Kurve wurde bei leerem rechten Ventrikel, die obere Kurve bei mit 0,2 ml gefülltem rechten Ventrikel gewonnen.

Diese Kurven sind Mittelwertskurven aus Messungen an denselben Versuchstieren wie von Abb. 9. Der Unterschied der Kurven ist für positive Drücke mit $p < 0,05$ signifikant, aber nicht so ausgeprägt wie bei Normoxie.
In Abb. 12 und Abb. 13 sind die Einflüsse einer 2 Min. dauernden Hypoxie,unter den Bedingungen völliger Entleerung oder definierter Auffüllung des rechten Ventrikels,auf die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels dargestellt.Diese Abbildungen wurden durch andere Zuordnung der Kurven aus Abb. 9 und Abb. 11 erstellt.Dies war möglich,da aus der Reihe der Versuchstiere für obige Abbildungen nur die ausgewählt wurden, bei denen Ergebnisse für alle vier Versuchsmöglichkeiten vorlagen.

Aus den Abb. 12 und Abb. 13 erkennt man, daß der Einfluß einer 2 Minuten Hypoxie auf die elastischen Eigenschaften des Myokards gering ist. Infolge der großen Streuung ist der Unterschied zwischen Hypoxie und Normoxie nicht signifikant. Für Abb. 12 (leerer rechter Ventrikel) ist $p > 0,15$, für Abb. 13 (voller rechter Ventrikel) ist $p \geq 0,2$. Diese Werte gelten für den mittleren Bereich der Ruhedehnungskurven, wo 0,2 ml im linken Ventrikel sind. Auch bei dem größten und zweitgrößten Volumenwert bei Abb. 12 ist mit $p < 0,1$ im gepaarten t-Test keine statistische Signifikanz gegeben.

6. Versuche bei längeren Hypoxiezeiten

Bei 2 Minuten Hypoxiezeit sind die Veränderungen der Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels auch für sehr große Füllungen nicht signifikant. Deshalb lag es nahe, die Hypoxiezeiten zu verlängern. Es wurden die Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels bei leerem rechten Ventrikel nach 4 Minuten Hypoxie (Abb. 14) und nach 8 Minuten (Abb. 15) untersucht. Nach 4 Minuten Hypoxie konnte sich das Herz noch erholen, eine nochmalige Messung von Ruhedehnungskurven ergab, daß keine irreversiblen Veränderungen im Myokard nachweisbar waren.

Nach 8 Minuten Hypoxie waren Herzaktionen sehr schwach oder nicht mehr zu beobachten, bei einer Reoxygenation konnte sich das Versuchstier meist nicht mehr erholen. Die Abb. 14 und Abb. 15 zeigen, daß bei längeren Hypoxiezeiten die Veränderungen der Ruhedehnungskurve nicht größer wurden. Im Gegenteil war sogar bei 8 Minuten Hypoxie der Unterschied etwas geringer. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Hypoxie und Normoxie.

An zwei Tieren wurden Messungen bei noch längeren Hypoxiezeiten durchgeführt (Abb. 16). Bei diesen langen Zeiten waren keine Herzaktionen mehr zu beobachten, es trat progressiv die Totenstarre ein. Die Ergebnisse waren bei beiden Tieren analog. Eine Untersuchung, ob die Kontraktur z.B. nach 32 Minuten Hypoxie noch reversibel ist, war nicht möglich. Den Herzmuskelzellen konnte kein Sauberstoff mehr zugeführt werden, da der Blutkreislauf sistierte.

7. Einfluß einer 2 Minuten dauernden Hypoxie auf die Steifheitskonstante

Den Einfluß der Hypoxie auf die Steifheitskonstante untersucht man am besten bei leerem rechten Ventrikel. Die Werte aus Abb. 12 wurden wie in Methoden Teil B angegeben in E_R und σ_R Werte umgerechnet. Das Ergebnis ist in Abb. 18 dargestellt. Auch diese beiden Kurven sind nicht sehr verschieden. Die Steifheitskonstante unter Hypoxie ist

zwar etwas größer, in Relation zur Fehlergröße ist dieser Unterschied ohne Bedeutung.

8. Die Steifheitskonstante des linken Ventrikels bei unterschiedlicher Füllung des rechten Ventrikels

Aus den Kurven der Abb. 9 wurden unter Verwendung eines mittleren Ventrikelsgewichts E_R und σ_R Werte berechnet. Das Ergebnis zeigt Abb. 17. Die Meßpunkte liegen im Rahmen der Fehlerbreite auf einer Geraden. Bei beiden Versuchsserien waren die Ratten mit Luft beatmet worden. Die Geraden für gefüllten rechten Ventrikel und die für leeren rechten Ventrikel sind praktisch identisch. Es ergibt sich also kein erkennbarer Unterschied in der Steifheitskonstanten.

9. Die Steifheitskonstante des linken Ventrikels ohne Beeinflussung des rechten Ventrikels

Zum Vergleich sollen nun noch die Anfangsversuche mit unbeeinflußtem rechten Ventrikel herangezogen werden. Die Auftragung dieser Versuchsergebnisse als $E_R = f(\ _R)$ ergibt Abb. 19. Die Steifheitskonstante ist bei Luftbeatmung nur geringfügig größer als bei Hypoxie.

10. Die Beziehung zwischen Wandspannung und Umfang

Entsprechend den Gleichungen 4b und 4c im Methodenteil B wurde die Wandspannung als Funktion des Umfangs aufgetragen. Für Abb. 20 wurden die Meßergebnisse von Abb. 9 verwendet. Es wird hier der Einfluß einer unterschiedlichen Füllung des rechten Ventrikels auf die Wandspannung des linken Ventrikels gezeigt. Für Abb. 21 wurden die Meßergebnisse der Abb. 12 verwendet. Das Diagramm zeigt die Veränderung der Wandspannung durch eine 2 Minuten Hypoxie.

Bei den logarithmischen Kurven in Abb. 22 und Abb. 23 lassen sich Ausgleichsgeraden günstig bestimmten, da die Stützpunkte äquidistant

liegen. Im Rahmen der Meßgenauigkeit liegen alle Ausgleichsgeraden zueinander parallel, was einer unveränderten Steifheitskonstanten entspricht.

V. Diskussion

Das Ziel dieser Untersuchungen war, eine Kontraktur bzw. rigorbedingte Verlagerung der Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels unter Hypoxie von Einflüssen des rechten Ventrikels abzugrenzen. Auf diese Weise ergeben sich die tatsächlichen diastolischen Veränderungen des Arbeitsmyokards unter Hypoxie.

1. Vergleich der Ergebnisse, die nur am linken Ventrikel gewonnen wurden

Eine Versuchsanordnung, die nur Messungen am linken Ventrikel erlaubt, war zu diesem Zweck nicht geeignet, weil hierbei die Druck- und Volumenverhältnisse im rechten Ventrikel nicht kontrolliert werden konnten. Bei diesen Versuchen war unter Hypoxie der rechte Ventrikel stärker gefüllt als unter Kontrollbedingungen. Das bedeutet, daß der Einfluß der Hypoxie auf die Dehnbarkeit des linken Ventrikels überschätzt wird. Die Ergebnisse aus diesen Versuchen, die in Abb. 5 dargestellt sind, stimmen mit den Ergebnissen von MOSER (1977) richtungsmäßig überein. Beim Vergleich muß man beachten, daß in der zitierten Arbeit zwar mit derselben Anordnung gearbeitet wurde wie in der vorliegenden Studie, jedoch wurden in jener Arbeit die Dehnungskurven aufgenommen, während in dieser immer Entdehnungskurven betrachtet werden. Die Hysterese bedingt eine leichte Verschiebung dieser Kurven gegeneinander, wobei die Entdehnungskurven besser reproduzierbar sind (KISSLING und GACK 1970).

2. Einfluß der Hypoxie bei unterschiedlichen Versuchsanordnungen

Bei der erweiterten Versuchsanordnung konnte das Volumen im rechten Herzen verändert werden. Die Eigenschaften des linken Ventrikels und des Myokards an sich werden besser durch die Versuche dargestellt, bei denen der rechte Ventrikel leer war (Abb. 12). Durch 2 Min. Hypoxie ergibt sich eine Verlagerung nach links und eine Versteilerung der Ruhedehnungskurve. Diese Richtung der Verände-

rungen wurde von verschiedenen Autoren bei unterschiedlichen Versuchsanordnungen festgestellt.

An angina-pectoris-Patienten wurden bei geschlossenem Thorax angiographische Untersuchungen durchgeführt MANN et al. (1977); MANN et al.(1979). Durch schnelle Vorhofreizungen wurde eine Ischämie herbeigeführt. Schon nach kurzer Ischämiezeit von 1 bis 2 Min. ergaben sich höhere EDP-Werte im linken Ventrikel und eine Verlagerung der gesamten Ruhedehnungskurve. Die EDP-Werte im rechten Ventrikel waren im Durchschnitt nur leicht erhöht, so daß der Autor dem rechten Ventrikel keine Bedeutung beimißt. Der geringe Druckunterschied von 2 mm Hg könne den linken Ventrikel nicht so stark beeinflussen, daß die beobachtete Verlagerung der Ruhedehnungskurve daraus resultiere. Die Einflüsse am Herzen bei geschlossenem Thorax sollen später erörtert werden.

Bei isoliertem Herzen von Hunden, das von einer Nährlösung durchströmt wird, benötigt LORELL et al. (1980) Ischämiezeiten von 60 Minuten, um deutliche Verlagerung der Ruhedehnungskurve zu erhalten. In dieser Studie wurde die Ischämie durch eine Minderdurchblutung der Korrnarien herbeigeführt. Entsprechende Ergebnisse berichten HUMPHREY et al. (1980), die an Langendorff-Präparaten von Rattenherzen eine Maximum der ischmäischen Kontraktur nach 30 Min. beobachteten. Dort wurde die Ischämie durch Abklemmen der Aorta hervorgerufen.

Beim Streifenpräparat wird vom Herzmuskel nur der Trabekel genommen, weil in ihm die Muskelfasern ausgerichtet sind,oder das Septum als ebene Muskelplatte. Nach 10 Min. bis 30 Min. Hypoxie ergibt sich eine Erhöhung der diastolischen Spannung MOSER (1979); NAYLER et al. (1979); HOLUBARSCH (1980) in Abhängigkeit von der Frequenz und der Glucose-Konzentration.

3. Bedingungen für die Ausbildung der Kontraktur

Ein Vergleich der obigen Versuchsergebnisse zeigt, daß die diastolische Spannung unterschiedlich schnell ansteigt. Über die Ursache der erhöhten diastolischen Spannung, die auch als hypoxische Kontraktur bezeichnet wird, gibt es gegenwärtig folgende Vermutungen (JACOB et al. (1979); NAYLER et al. (1979); KATZ (1977): Der Sauerstoffmangel bewirkt einen Energiemangel mit Abfall der ATP-Konzentration. Dadurch leisten die Ionenpumpen von Zellmembranen, sarcoplasmatischem Retikulum und von den Zellorganellen weniger (RAJS 1980) und das Ionenmilieu in der Zelle ändert sich. Die Ca^{2+}-Konzentration in der Zelle während der Diastole ist zu hoch, so daß ein Teil der Aktin-Myosinbrücken auch in der Diastole aktiv bleiben und Kraft generieren, dann wäre der Ruhestoffwechsel gesteigert. Auch andere Mechanismen werden diskutiert (HOLUBARSCH (1981), nämlich daß primär ein ATP-Mangel am kontraktilen System auftritt, aber immer ergibt sich die hypoxische Kontraktur aus dem Mißverhältnis von energieliefernden zu ernergieverbrauchenden Prozessen. Durch zusätzliches Energieangebot kann das Einsetzen der hypoxischen Kontraktir verzögert oder ganz verhindert werden; so durch erhöhte Glucose-Konzentration INGEBRETSEN et al. (1980); WEISSLER et al. (1968) oder eine Beschleunigung des Glykogenabbaus und dadurch erhöhtes Glucoseangebot. Eine Verringerung der energieverbrauchenden Prozesse vermindert auch die hypoxische Kontraktur. Geringere Herzfrequenz bzw. Stimulationsfrequenz oder geringere Herzarbeit durch niedrigeren Druck.

Bei unseren Versuchen am Gesamttier konnten diese obigen Faktoren nicht beeinflußt werden. Ihre unterschiedliche Ausprägung innerhalb der Einzelversuche ist eine Erklärung für die große Streuung der Einzelkurven. Messungen der Glucosekonzentration ergaben, daß bei Hypoxie (2 Min.) die Glucosekonzentrationen um 20 % bis 50 % höher waren als unter Kontrollbedingungen. Auch nach 16 Min. Hypoxie, als das Herz keine systolische Arbeit mehr verrichten konnte, lag die Glucosekonzentration bei einer Ratte noch bei 200 mg %, was auf verstärkten Glykogenabbau hindeutet.

4. Einfluß der Glucose

Der Einfluß der Glucose könnte ein Grund sein, weshalb die Kontraktur bei Hypoxiezeiten, die über 2 Min. hinausgehen, nicht stärker wird, sondern sogar wieder abnimmt. Eine andere Ursache dafür könnte in irreparablen Schäden der Myokardzellen liegen und in Zerreißungen an den Glanzstreifen (BING and FISHBEIN (1979). Gegen solche irreversiblen Schäden spricht aber, daß , wenn sich das Herz nach 4 Min. oder nach 8 Min. Hypoxie wieder erholen konnte, keine Verlagerung der Ruhedehnungskurve unter Kontrollbedingungen auftraten. Nach 8 Min. Hypoxie konnte sich das Herz in den meisten Fällen nicht wieder erholen, es war irreversibel geschädigt. Möglicherweise war die Koronardurchblutung zum Stillstand gekommen und die Koronarien konnten auch nach Reoxygenation nicht mehr durchströmt werden. Dies wird als " no reflow"-Phänomen bezeichnet (HUMPHREY et al. (1980).

5. Einflüsse des rechten Ventrikels

Unsere Versuchsergebnisse (Abb. 9 und Abb.11) zeigen, daß sich auch bei geöffnetem Thorax und wegpräpariertem Perikard beide Herzventrikel beeinflussen. Im physiologischen Füllungsbereich des linken Ventrikels bedeutet das eine Erhöhung des EDP um 2 Torr, wenn der EDP des rechten Ventrikels um 6 Torr zunimmt. Ein Drittel des Druckanstiegs im rechten Ventrikel wird somit an den linken Ventrikel weitergegeben. Bei Untersuchungen am Hundeherz fand LORELL et al. (1981) etwas größere, LAKS et al. (1967) die gleichen Werte.

Die Koppelung zwischen den beiden Ventrikeln geschieht durch gemeinsame Muskelfasern, die um beide Ventrikel verlaufen (FENEISS, H. (1943); STREETER and BASSETT (1966) und durch Verformungen des Septums. SANTAMOTE et al. (1976) konnte mit angiographischen Untersuchungen am Kaninchenherzen eine meßbare Verlagerung des Septums nachweisen. Dabei war ein Ventrikel im physiologischen Bereich gefüllt und der andere wurde stufenweise gefüllt.

Bei Hypoxie scheint der Einfluß des rechten Ventrikels geringer zu sein (vgl. Abb. 9 und Abb. 11). Das Septum ist unter Hypoxie steifer, so daß es sich weniger stark verlagern kann. Wenn die Koppelung hauptsächlich durch umlaufende gemeinsame Muskelfasern verursacht wäre, so müßte bei Hypoxie mit den steifer werdenden Muskelfasern die Koppelung stärker werden

6. Bedeutung der Elastizitätsparameter

Die Kurven $E_R = f(\sigma_R)$, die die Materialeigenschaften des linken Ventrikels beschreiben sollen, werden durch eine unterschiedliche Füllung des rechten Ventrikels oder durch Sauerstoffmangel nicht wesentlich beeinflußt. Auch die Auftragung von $\lg\sigma$ über ε ergibt parallel verlaufende Kurven.

Während sich die Ruhedehnungskurven deutlich verlagert haben, hat sich die Steifheitskonstante bei diesen unterschiedlichen Versuchsanordnungen nicht geändert.

Durch die Ankoppelung des gefüllten rechten Ventrikels kann man schematisch auch die freie Wand des rechten Ventrikels als auch zum linken Ventrikel gehörend ansehen; sie würde als eine Verstärkung des Septums wirken. Da sie aus demselben Material besteht, wie der linke Ventrikel auch, kann man keine Versteilerung der E über σ oder der $\lg\sigma$ über 2TTr Beziehung erwarten, aber eine parallele Verschiebung, da als Wandstärke, die in die Berechnung eingeht, nur die des linken Ventrikels eingesetzt wurde (siehe Abb. 22).

Durch Hypoxie kommt es wahrscheinlich zur Bildung von weiteren Aktin-Myosinbrücken in der Diastole. Die Elastizität der einzelnen Brücken bleibt unverändert, so daß auch hier eine parallele Verschiebung der E über σ oder $\lg\sigma$ über 2TTr Beziehung anzutreffen ist. Das entspricht der Abb. 23 und den früheren Ergebnissen von HOLUBARSCH (1980).

Wenn sich die elastischen Eigenschaften des linken Ventrikels durch hypoxische Kontraktur und durch stärkere Füllung des rechten Ventrikels ändern, wie das bei der ersten Versuchsserie (Abb. 5) der Fall war, so sollten sich in der E über Beziehung zwei Parallelverschiebungen addieren. Denn jeder Einfluß für sich ergibt keine Änderung der Steifheitskonstanten, so daß auch beim Zusammentreffen dieser beiden die Steifheitskonstante sich nicht ändert. Im Rahmen der Fehlergröße bestätigt dies die Abb. 19.

7. Einflüsse des rechten Ventrikels in situ

Bei geschlossenem Thorax und intaktem Perikard wird der Einfluß des rechten Ventrikels auf die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels beträchtlich größer sein, als unsere Versuchsergebnisse angeben. Besonders bei großen Füllungen wird das Perikard das Gesamtvolumen des Herzens begrenzen und so eine strake Koppelung ausüben (GLANTZ et al. (1978); ULLRICH et al. (1954). Nach ELZINGA et al. (1974) kann man bei größeren Füllungen davon ausgehen, daß sich die Ventrikelvolumina invers zueinander verhalten: wenn der rechte Ventrikel stärker gefüllt ist, ist der linke weniger stark gefüllt, so daß das Gesamtvolumen die durch das Perikard festgelegten Grenzen nicht überschreitet.

Viele pathologischen und pharmakologischen Veränderungen der Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels versucht man in letzter Zeit durch andere diastolische Füllung des rechten Ventrikels zu erklären. So beobachtete LUDBROOK et al. (1979) nach Nitroglyceringabe, daß der enddiastolische Druck linksventrikulär um 10 Torr und rechtsventikulär um 5 Torr abgesunken war. Die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels war zu niedrigeren Drucken verlagert. Die Änderung im rechten Ventrikel, die durch Nitroglycerinwirkung auf das venöse System verursacht wird, soll die viel stärkere Druckänderung im linken Ventrikel bewirken.

Bei "pacing-induced angina" wird eine Verlagerung der Ruhedehnungskurve zu größeren Drucken gefunden (MANN et al. (1977); MANN et al. (1979). Die Autoren führen diesen Effekt auf geänderte Eigenschaften des Myokards bei Ischämie und eventuell Kontraktionsrückstände (impaired relaxation) zurück. Da bei der Versuchsdurchführung auch ein Druckanstieg im rechten Ventrikel auftrat, wird von TYBERG et al. (1979) jene Verlagerung der linksventrikulären Ruhedehnungskurve durch den Einfluß des rechten Ventrikels erklärt. In ihrer Antwort verwirft die Autorengruppe GROSSMANN et al. (1979) diese Theorie. Denn der enddiastolische Druck stieg im linken Ventrikel stärker an als im rechten Ventrikel.

Ein Mechanismus, der eine so starke Einwirkung auf den linken Ventrikel erklären könnte, ist gegenwärtig nicht vorstellbar. Es müßte sich geradezu um eine Druckverstärkung handeln, also um einen aktiven Prozeß. Für die Wechselwirkung zwischen den Ventrikeln sind bisher nur passive, mechanische Ursachen gefunden worden. Auch neuere Elastizitätsberechnungen MIRSKY et al. (1979), die den Einfluß des rechten Ventrikels und des intrapleuralen Drucks berücksichtigen, zeigen, daß extreme Veränderungen der linksventrikulären Ruhedehnungskurve nicht durch den rechten Ventrikel verursacht werden. Der intrapleurale Druck soll hingegen eine größere Rolle spielen.

8. Arbeitsfähigkeit des Herzens unter Hypoxie

Nach unseren Ergebnissen ist die Arbeitsfähigkeit des Rattenherzens im Gesamtorganismus in den ersten Minuten unter hypoxischen Bedingungen nicht so stark eingeschränkt, wie man aufgrund anderer Untersuchungen vermuten könnte. Durch Katecholamine und Erhöhung der Glucosekonzentration stehen dem Gesamtorganismus wirksame Mittel zur Verfügung, um den O_2-Mangel für das Herz auszugleichen. Die Kurven der isovolumetrischen Maxima (keine Abbildung) waren nach 2 Min. Hypoxie durch Adrenalinwirkung teilweise sogar höher als unter Kontrollbedingungen.Erst bei 4 Min. Hypoxie wurden die isovolumetrischen Maxima

abgeflacht.Die Veränderungen im Kreislauf bewirken insgesamt eine Verschlechterung der Herzarbeit. Die Ruhedehnungskurve des Ventrikels ist sowohl durch Kontraktur als auch durch den erhöhten rechtsventrikulären enddiastolischen Druck nach links verlagert und versteilert. Dies bedeutet eine schlechtere Ausgangsposition für das kontraktile Geschehen im linken Ventrikel. Innerhalb der ersten Minuten dürfte der Einfluß des rechten Ventrikels überwiegen, nach 20 Minuten der Einfluß durch die Kontraktur.

Besonders stark wird unter Hypoxie der rechte Ventrikel belastet. Er wird durch den erhöhten venösen Rückstrom innerhalb der ersten Minute stärker gefüllt und muß gegen einen größeren Widerstand im Lungenkreislauf arbeiten. Schließlich nimmt in beiden Ventrikeln die myokardiale Leistungsfähigkeit mit der Zeit ab, mit zwangsläufiger Steigerung des enddiastolischen Volumens und Abnahme der Austreibungsfraktion.

9. Einflüsse anderer Faktoren

Bei unserer Methode zur Bestimmung der Ruhedehnungskurve konnten einige externe Einflüsse (intrapleuraler Druck, Perikard) vom linken Ventrikel ferngehalten werden. Andere Faktoren mit Einfluß auf die Ruhedehnungskurve sollen nun noch diskutiert werden.

Es wurde bei offenem Thorax und freigelegtem Herzen gemessen. Das bedeutet eine gewisse Austrocknung für die äußere Myokardschicht. Es ergab sich auch bei längerer Versuchsdauer keine systematische Verlagerung der Kontrollkurven.

Während der Aufnahme der Ruhedehnungskurve war das Herz durch die Kanülen und die Ligatur eingeengt, auch mußte die Ligatur an der Herzbasis eine Verkleinerung der Ventrikel bewirken. Dies dürfte vor allem den rechten Ventrikel betreffen. Da es nur auf den Vergleich von Ruhedehnungskurven unter Hypoxie und Kontrollbedingungen beim gleichen Tier ankommt,ist dieser Effekte hier nicht wesentlich.

Viskoelastische Effekte sind unter verschiedenen Versuchsbedingungen weitgehend gleich stark ausgeprägt,da immer das gleiche Vorgehen gewählt wurde: Es wurden nur Entdehnungen aufgenommen, nur Drucke am Diastolenende ausgewertet (HESS et al. 1979) und das Herz schlug bei der Aufnahme der Ruhedehnungskurve isometrisch.

Aus dem gleichen Grund dürften Einflüsse der Koronarien (SALISBURY et al. (1960) keine Rolle spielen.

Die Erschlaffungszeit des Herzmuskels ist unter Hypoxie verlängert (FRIST et al. (1978). Bei unserer Methode schlug das Herz nach Anlegen der Ligatur im langsameren Kammerrhythmus, so daß keine erkennbaren Kontraktionsrückstände auftraten.

Die Hypoxie verursachte eine Adrenalinausschüttung und damit auch einen erhöhten Glucosegehalt. Adrenalin bewirkt eine schnellere Erschlaffung und Glucose verzögert das Einsetzen einer hypoxischen Kontraktur, beide Stoffe wirken also einer Versteilerung der Ruhedehnungskurve entgegen. Die positiv chronotrope und inotrope Wirkung von Adrenalin bedeutet aber einen gesteigerten Energieverbrauch. Ob die Summe aller Adrenalinwirkungen die Ausbildung einer hypoxischen Kontraktur verzögert oder beschleunigt, ist nicht bekannt.

Bei der Versuchsdurchführung ergeben sich kurzfristige ischämische Einflüsse durch Abklemmen der Koronarien, die auch die Kontrollkurven betreffen. Sie sind für die Gewebedehnbarkeit nicht von Relevanz.

VI Zusammenfassung

An Ratten wurden bei geöffnetem Thorax und eröffnetem Perikard Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels mit dem Ziel gemessen, die an der hypoxischen Dehnbarkeitsabnahme beteiligten Komponenten quantitativ zu bestimmen.

Versuchsreihe 1)

Bei Versuchen an 10 Ratten wurde die Füllung des rechten Ventrikels experimentell nicht zusätzlich beeinflußt. Eine 2-minütige Stickstoffbeatmung bewirkte eine Versteilerung und Linksverlagerung der Ruhedehnungskurven relativ zur Kontrollkurve bei Luftatmung. Dieser Effekt war zum größten Teil versuchsbedingt durch eine verstärkte Füllung des rechten Ventrikels bei Hypoxie.

Versuchsreihe 2)

Die Versuchsanordnung wurde erweitert, so daß die Füllung des rechten Ventrikels kontrolliert werden konnte. Versuche an 4 Ratten wurden ausgewählt, weil dort Versuchspaare bei Hypoxie und Normoxie, mit vollem und leerem rechten Ventrikel zur Verfügung standen. Während eine Füllung des rechten Ventrikels mit 0,2 ml eine signifikante Versteilerung und Linksverschiebung der Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels bewirkte, wurde durch eine 2-minütige Stickstoffbeatmung ein zwar entsprechender aber geringerer und nicht signifikanter Effekt ausgelöst.

Der tangentielle E-Modul der linken Ventrikelwandung wurde durch Hypoxie und durch eine unterschiedliche Füllung des rechten Ventrikels nicht geändert.

Versuchsreihe 3)

Eine Verlängerung der Hypoxiezeit auf 4 Minuten (Versuche an 5 Ratten) oder auf 8 Minuten (Versuche an 4 Ratten) beeinflußte die Ruhedehnungskurve nicht stärker als eine 2 Minuten-Hypoxie. Erst bei Sauerstoffmangel über 16 Minuten, wenn das Herz nicht mehr schlug, trat ein sehr starker Rigor auf. Dieser war am Gesamtorganismus nicht mehr reversibel.

Als wichtige Ergebnisse sind festzuhalten:

1. Der Druck im rechten Ventrikel beeinflußt die Ruhedehnungskurve des linken Ventrikels. Durch das Septum wird eine Druckänderung im rechten Ventrikel abgeschwächt an den linken Ventrikel weitergegeben.

2. Durch Hypoxie wird die Ruhedehnungskurve nach links verlagert und steiler.

3. Bei Hypoxie wirken für den linken Ventrikel im intakten Thorax beide Faktoren im Sinne einer Versteilerung und Verlagerung der Ruhedehnungskurve, so daß Messungen nur am linken Ventrikel keinen Aufschluß über die Ursache der Veränderung der Ruhedehnungskurve geben.

4. Unsere Messungen haben gezeigt, daß eine leichte Versteilerung und Verlagerung der Ruhedehnungskurve unter Hypoxie auftrat. Dieser Effekt wurde jedoch für längere Hypoxiezeiten, solange das Herz schlug, nicht stärker, im Gegensatz zu den Ergebnissen am Streifen und am isolierten Herzen. Der Gesamtorganismus schützt durch humorale und eventuell nervale Einflüsse (Sympathikus-Aktivierung) das Herz vor der Ausbildung einer stärkeren Kontraktur, die eine starke Verminderung der Herzleistung bedeuten würde. Dies ist günstig im Sinne einer Überlebensstrategie bei kurzzeitigen hypoxischen Umweltbedingungen.

5. Die vorgelegten Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, daß die verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels, die unter O_2-Mangel auftritt, vorwiegend auf die verstärkte Füllung des Nachbarventrikels bezogen werden muß. Eine erhebliche Abnahme der Dehnbarkeit der linksventrikulären Muskelwandung ist erst nach Ablauf von 16 Minuten zu erwarten.

VII. Abbildungen

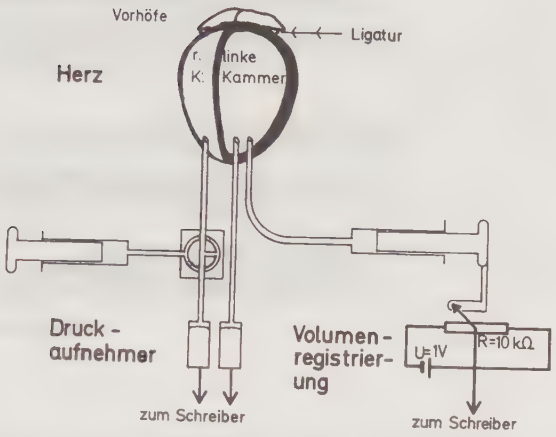

Abb. 1: Schematische Skizze des Versuchsaufbaus

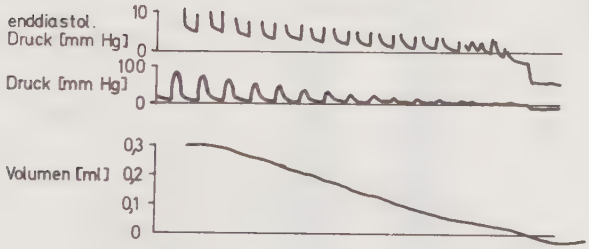

Abb. 2: Originalregistrierung bei der Entdehnung des linken Ventrikels. Es wurden Druck und Volumenwerte des linken Ventrikels aufgezeichnet.

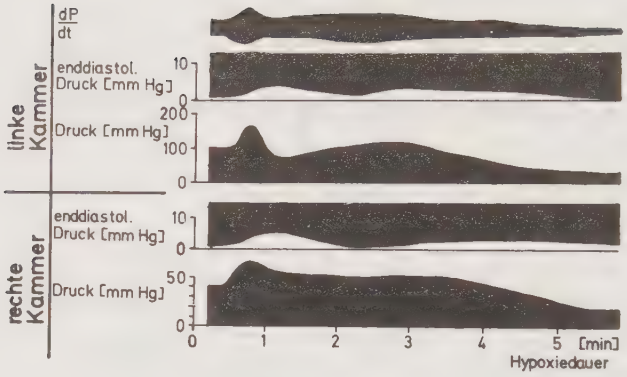

Abb. 3: Hüllkurven während Hypoxie. Es wurden die Druckwerte im rechten und linken Ventrikel aufgezeichnet.

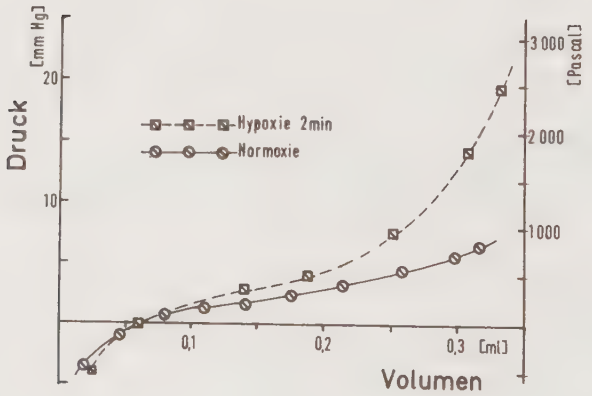

Abb. 4: Ruhedehnungskurven nach Luftatmung (Normoxie) und bei Hypoxie (2 Min.). Am rechten Ventrikel waren keine Veränderungen vorgenommen worden.

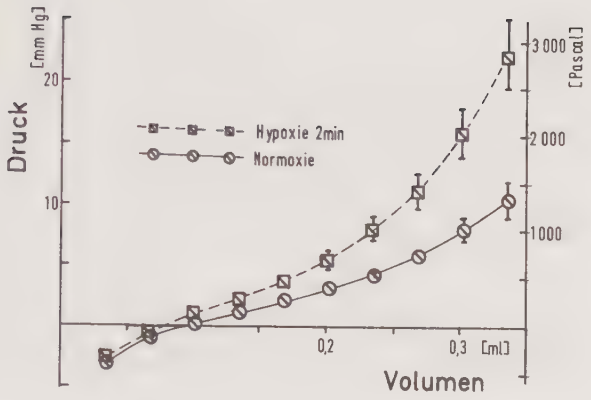

Abb. 5: Mittelwerte aus 20 Versuchspaaren. Die Verhältnisse im rechten Ventrikel wurden nicht kontrolliert.

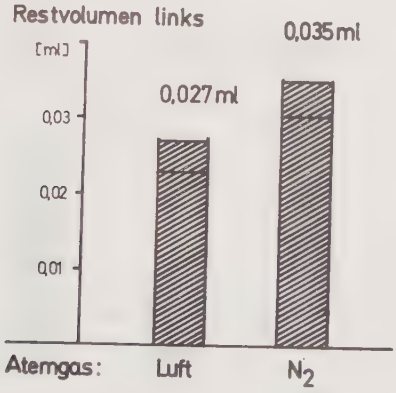

Abb. 6: Die Blutvolumina, die nach Anlegen der Ligatur aus dem linken Ventrikel herausgesaugt werden konnten.

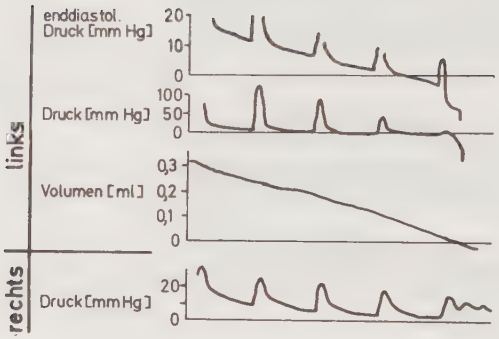

Abb. 7: Originalregistrierung bei der Entdehnung des linken Ventrikels nach 2 Min. Hypoxie. Gleichzeitig wurde der Druck im rechten Ventrikel gemessen.

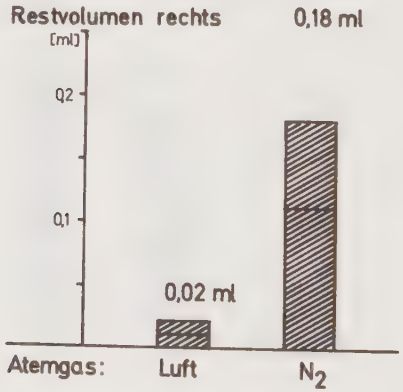

Abb. 8: Die Blutvolumina, die nach Anlegen der Ligatur aus dem rechten Ventrikel herausgesaugt werden konnten.

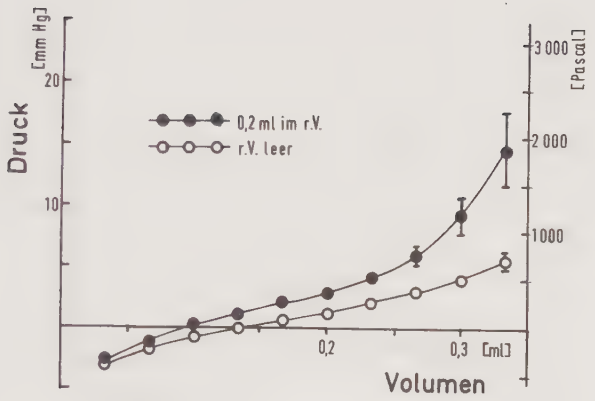

Abb. 9: Mittelwertskurven, die den Einfluß der Füllung des rechten Ventrikels zeigen. Die Ratte wurde mit Luft beatmet.

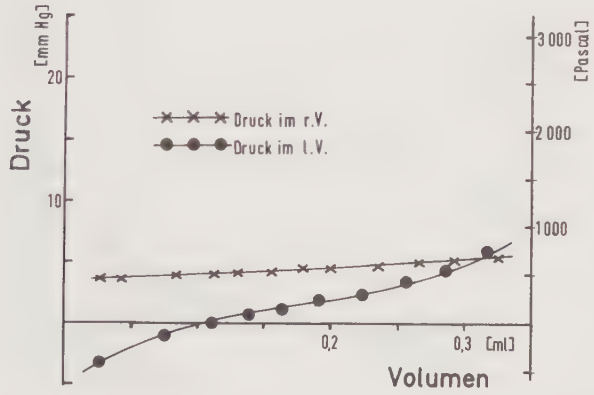

Abb.10: Verlauf des Drucks im rechten Ventrikel, der 0,2 ml enthält bei Entdehnung des linken Ventrikels. Die Ratte war mit Luft beatmet worden.

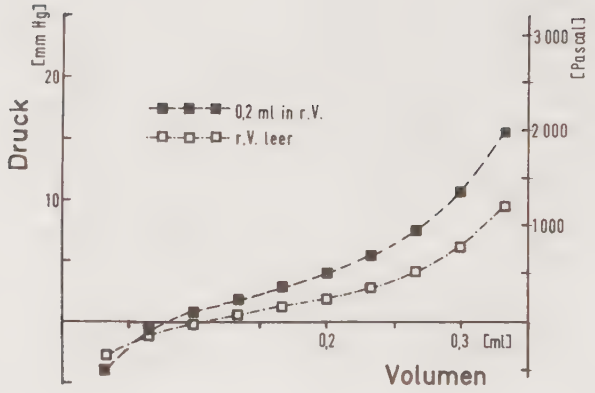

Abb.11: Mittelwertskurven, die den Einfluß der Füllung des rechten Ventrikels zeigen. Diese Ruhedehnungskurven des linken Ventrikels wurden nach 2 Min. Hypoxie aufgezeichnet.

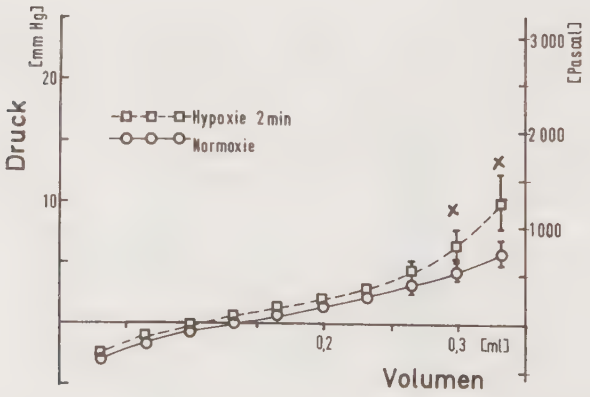

Abb.12: Mittelwerte der Ruhedehnungskurven bei leerem rechten Ventrikel. Auch die mit x gekennzeichneten Werte sind mit $p<0,1$ statistisch nicht signifikant.

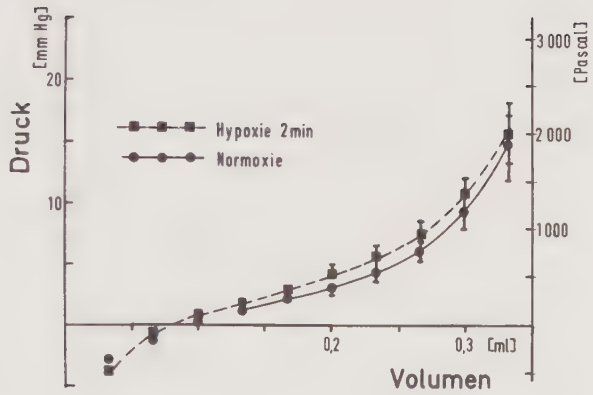

Abb. 13: Mittelwerte der Ruhedehnungskurven bei vollem rechten Ventrikel.

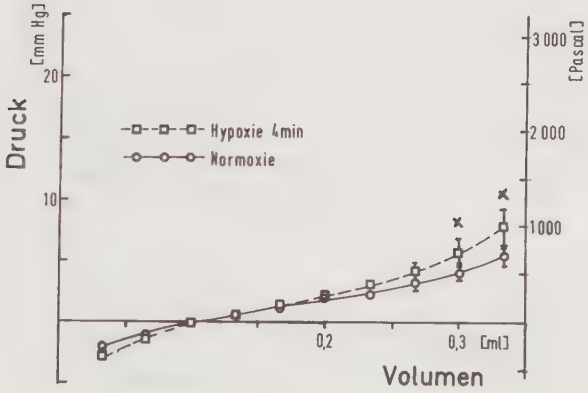

Abb.14: Mittelwerte der Ruhedehnungskurven nach 4 Min. Hypoxie, der rechte Ventrikel war leergesaugt worden. Bei den mit x bezeichneten Werten ist der Unterschied mit $p < 0,1$ statistisch noch nicht signifikant.

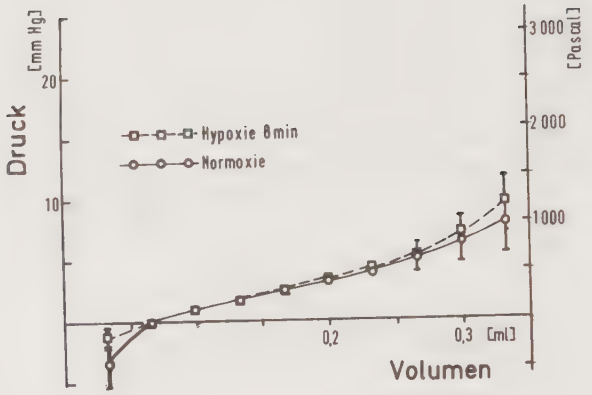

Abb.15: Mittelwerte der Ruhedehnungskurven nach 8 Min. Hypoxie. Der rechte Ventrikel war leergesaugt worden.

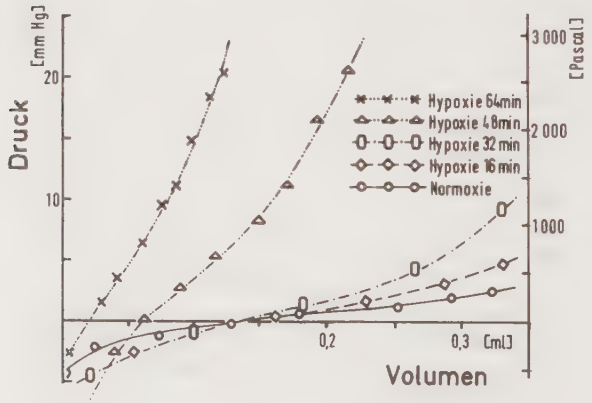

Abb.16: Verlauf der Kontraktur bis zur Totenstarre. Es sind die Meßpunkte einer Versuchsreihe dargestellt.

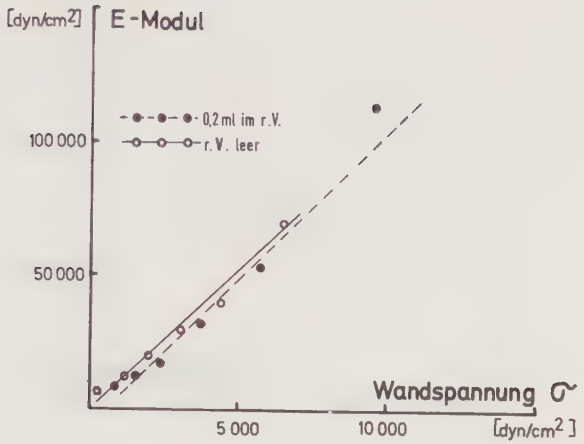

Abb.17: Auftragung des tangentiellen E-Moduls über der Wandspannung. Die Versuchstiere waren mit Luft beatmet worden.

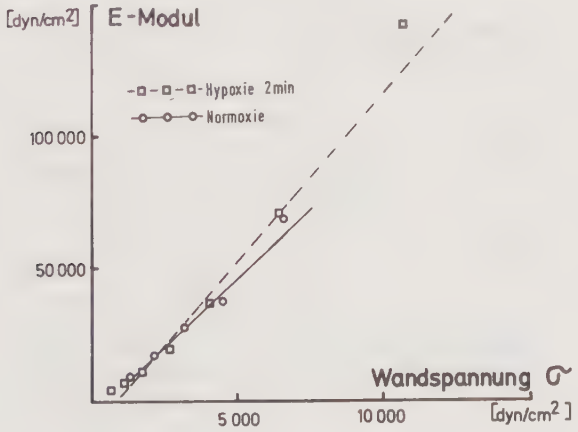

Abb.18: Auftragung des tangentiellen E-Moduls über der Wandspannung. Der rechte Ventrikel war leergesaugt worden. Die Steifheitskonstante entspricht der Kurvensteigung.

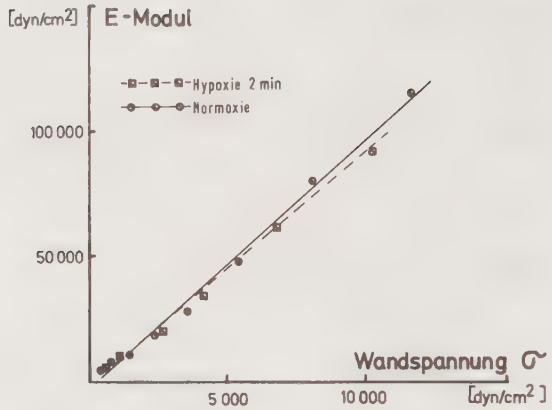

Abb.19: Auftragung des tangentiellen E-Moduls über der Wandspannung. Der rechte Ventrikel wurde nicht beeinflußt.

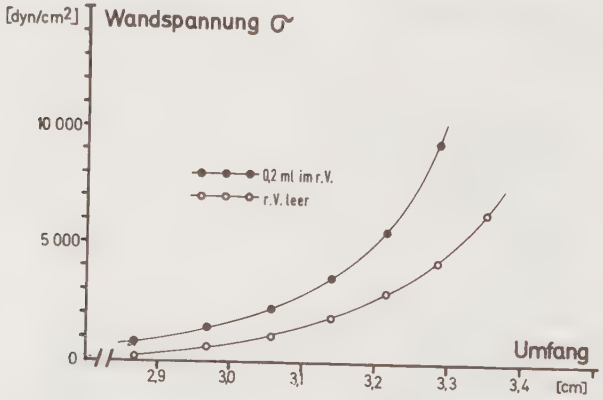

Abb.20: Wandspannung σ über dem Umfang 2TTr aufgetragen. Die Versuchstiere waren mit Luft beatmet worden.

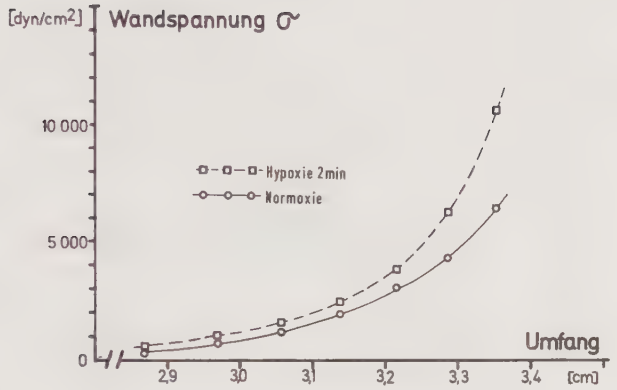

Abb.21: Die Wandspannung σ ist über dem Umfang 2TTr aufgetragen. Der rechte Ventrikel war leergesaugt.

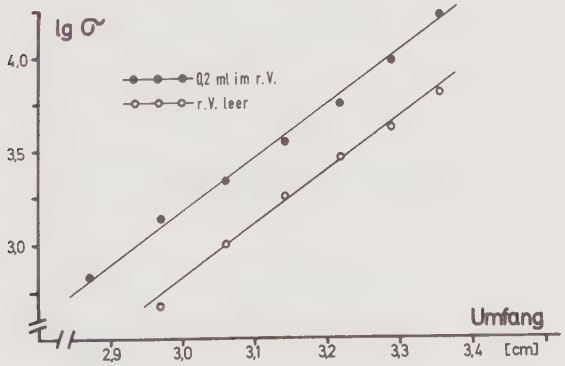

Abb.22: Es ist der Zehnerlogarithmus der Wandspannung σ über dem Umfang aufgetragen. Es ist dies die logarithmische Darstellung der Abb.20.

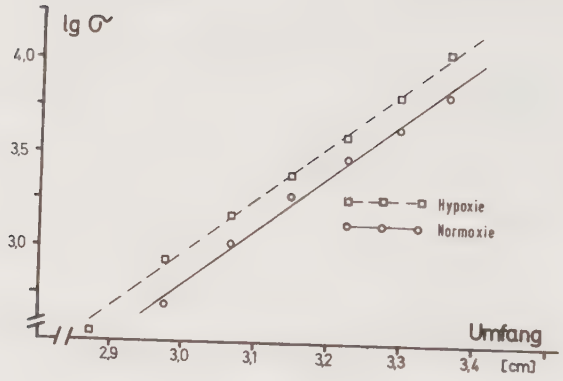

Abb.23: Es ist der Zehnerlogarithmus der Wandspannung σ über dem Umfang aufgetragen. Es ist dies die logarithmische Darstellung der Abb.21.

VIII. Literatur - Verzeichnis

Ahn, J., C.S. Apstein, W.B. Hood jr.
Erectile properties of the left ventricle: Direct effect of coronary artery perfusion pressure on diastolic wall stiffness and thickness (abstr.),
Clin.Res. 25, 201 A (1977)

Arnold, G. Die Bedeutung des Perfusionsdrucks in den Koronararterien für die Kontraktilität des Herzens
Habil. Schrift Düsseldorf (1967)

Bergofsky, E.H., S. Holtzmann
A study of the mechanisms involved in the pulmonary arterial pressor response to hypoxia
Circ.Res. 20, S. 506-519 (1967)

Bing, O.H.L., M.C. Fishbein
Mechanical and structural correlates of contracture induced by metabolic blockade of cardiac muscle from the rat
Circ.Res. 45, S. 298-308 (1979)

Crass, M.F.III, J.C. Shipp and G.M. Pieper
Effects of catecholamines on myocardial endogenous substrates and contractility
Am. J. Physiol. 228, S. 618-627 (1975)

Elzinga, G., R. von Grondelle, N. Westerhof and G.C. van den Bos
Ventricular interference
Am. J. Physiol. 226, S. 941-947 (1974)

Feneiss, H. Das Gefüge des Herzmuskels bei Systole und Diastole
Morph. Jahrb. 89, S. 371-406 (1943)
Akad. Verl. Ges. Beckert und Erler, Leipzig

Frank, O. Zur Dynamik des Herzmuskels
Z.f.Biol. 32, S. 371-437 (1895)

Frank, O. Die Elastizität der Blutgefäße
Z.f.Biol. 71, S. 255-272 (1920)

Frist, W.H., J. Palacios, W.J. Powel jr.
Effect of hypoxia on myocardial relaxation in isometric cat papillary muscle
J.Clin.Invest. 6 1, S. 1218-1224 (1978)

Glantz, S.A., G.A. Misbach, W.Y. Moores, D.G. Mathey, J. Lervken, D.F. Stowe, W.W. Parmley, J.V. Tyberg
The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog
Circ.Res. 42, S. 433-441 (1978)

Glantz, S.A., and W.W. Parmley
Factors which affect the diastolic pressure-volume curve
Circ.Res. 42, S. 171-180 (1978)

Gordon, A.M., A.F. Huxley, F.G. Julian
The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers
J. Physiol. (Lond.), 184, S. 170-192 (1966)

Greene, H.L., M.L. Weisfeldt
Determinants of hypoxic and posthypoxic myocardial contracture
Amer.J.Physiol. 232 (5), H 526- H 533 (1977)

Grossmann, W., J.T. Mann, S. Goldberg, G.H. Mudge
Reply: Altered left ventricular diastolic properties
Circ. 60, S. 461 (1979)

Hepp, A., M. Hansis, R.W. Gülch, R. Jacob
Left ventricular isovolumetric pressure-volume-relations, "diastolic tone", and contractility in the rat heart after physical training
Basic Res.Cardio. 69, S. 516 (1973)

Hess, O.M., J. Grimm and H.P. Krayenbuehl
Diastolic simple elastic and viscoelastic properties of the left ventricle in man
Circ. 59 (6), S. 1178-1187 (1979)

Holubarsch, Ch.
Contracture type and fibrosistype of decreased myocardial distensibility.
Different changes in elasticity of myocardium in hypoxia and hypertrophy
Basic Res.Cardiol. 75, S. 244-252 (1980)

Holubarsch, Ch. and R. Jacob
Diastolic tension of rat cardial muscle during deficiency of oxygen and glucose. Stress-strain relationships and reversibility.
Basic Res. Cardiol. 76, S. 690-703 (1981)

Humphrey, S.M., J.B. Gavin and P.B. Herdson
The relationship of ischemic contracture to vascular reperfusion in the isolated rat heart
J. of Molec. and Cell.Cardiol. 12, S. 1397-1406 (1980)

Ingebretsen, C.G., P. Moreau, C. Haweln-Johnson and W.R. Ingebretsen
Performance of diabetic rat heart; effect of anoxia and increased work
Am. J. Physiol. 239 (5), H 616 - H 620 (1980)

Jacob, R., Ch. Holubarsch, H. Moser, B. Brenner
Quantification of changes in myocardial elasticity under hypoxia.
Advances ub Clinical Cardiology 1, S. 211-228 (1980).
Ed. H.W. Heiss, G. Witzstrock, Publishing House New York

Kämmereit, A.,
Dissertation Tübingen (1976)

Katz, A.M. Physiology of the heart
New York: Raven Press (1977)

Kissling, G., K. Gack
Quantitative Untersuchungen über das Ausmaß der elastischen Hysterese beim linken Ventrikel des Hundeherzens
Pflügers Arch. 316, R 13 (1970)

Laks, M.M., D. Garner, H.J.C. Swan
Volumes and compliances measured simultaneously in the right and left ventricles of the dog
Circ.Res. 20, S. 565-569 (1967)

Lorell, H.B., I. Palacios, W.M. Dagget, M.L. Jacobs, B.N. Fowler and J.B. Newell
Right ventricular distension and left ventricular compliance
Amer. J. Physiol. 240 (1), H87 - H98 (1981)

Ludbrook, P.A., J.D. Byrne and R.C. McKnight
Influence of right ventricular hemodynamics on left ventricular pressure-volume relations in man
Circ. 59, S. 21-31 (1979)

Mann, T., B.R. Brodie, W. Grossmann and L.P. McLaurin
Effect of angina on the left ventricular diastolic pressure-volume relationship
Circ. 55, S. 761-766 (1977)

Mann, T., S. Goldberg, G.H. Mudge and W. Grossman
Factors contributing to altered left ventricular diastolic properties during angina pectoris
Circ. 59, S. 14-20 (1979)

Mirsky, J., W.W. Parmley
Assessment of passive elastic stiffnes for isolated heart muscle and the intact heart
Circ.Res. 33, S. 233-243 (1973)

Mirsky, J., J.S. Rankin
The effects of geometry, elasticity and external pressures on the diastolic pressure-volume and stiffnes-stress relations:
How important is the pericardium?
Circ. Res. 44, S. 601-611 (1979)

Moriarty, T.F.
The law of laplace. Its limitations as a relation for diastolic pressure, volume, or wall stress of the left ventricle
Circ.Res. 46, S. 321-331 (1980)

Moser, H. Die Elastizität des Myokards bei Hypoxie
Dissertation Tübingen (1977)

Rajs, J., M. Sundberg, T. Härm, M. Grandinsson and U. Söderlund
Interrelationship between ATP levels, enzyme leakage, gluconate uptake, trypan blue exclusion and length/width ratio of isolated rat cardial myocytes subjected to anoxia and reoxygenation
J. of Molec. and Cell. Cariol. 12, S. 1227-1238 (1980)

Rankin, J.S., C.E. Arentzen, P.A. McHale, D. Ling and R.W. Anderson
Viscoelastic properties of the diastolic left ventricle in the conscious dog
Circ. Res 41 (1), S. 37-45 (1977)

Ross, J. jr. Editorial: Acute displacement of the diastolic pressure-volume curve of the left ventricle:
Role of the pericardium and the right ventricle
Circ. 59, S. 32-37 (1979)

Salisbury, P.F., C.E. Cross, P.A. Rieben
Influence of coronary pressure on myocardial elasticity
Circ.Res. 8, S. 794-800 (1960)

Santamore, W.P., P.R. Lynch, G. Meier, J. Heckmann and A.A. Bove
Myacardial interaction between the ventricles
J. Appl. Physiol. 41, S. 362-368 (1976)

Starling, E.H.
Das Gesetz der Herzarbeit
E. Birche Verlag Bern (1920)

Streeter, D.D.jr. and D.L. Bassett
An engineering analysis of myocardial fiber orientation in pig's left ventricle in systole
Anat. Record 155, S. 503-511 (1966)

Tyberg, J.V., G.A. Misbach and S.A. Glantz
Letter: Altered left ventricular diastolic properties
Cir. 60, S. 461 (1979)

Ullrich, K.J., G. Riecker, K. Kramer
Das Druckvolumendiagramm des Warmblütlerherzens
Pflügers Archiv 259, S. 481-498 (1954)

Weissler, A.M., F.A. Kruger, N. Baba, D.G. Scarpelli, R.F. Leighton & J.K. Gallimore
Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium
J. of Clinical Invest. 47, S. 403-416 (1968)

Herrn Prof. Dr. R. Jacob möchte ich für das Thema dieser Arbeit, für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und die Ratschläge und Gespräche herzlich danken.

Ferner gilt mein Dank allen Mitarbeitern des Lehrstuhls, besonders Herrn Privatdonzent Dr. G. Kissling für die Unterweisung in der technischen Durchführung der Versuche und für Diskussionen der Probleme und Herrn R. Ercegovac für die perfekte Assistenz bei den Versuchen.

LEBENSLAUF

Am 25. 3. 1951 wurde ich, Manfred Josef Köhler, als Sohn des Josef Köhler und seiner Frau Maria, geb. Barfuß in Bopfingen-Oberdorf am Ipf im Ostalbkreis geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Grundschule in Oberdorf, danach bis1966 das Albert-Pfister-Progymnasium in Bopfingen. Dann wechselte ich zum Theodor-Heuss-Gymnasium in Aalen, wo ich am 6. 6. 1969 das Abitur ablegte.

Zum WS 1969/70 immatrikulierte ich mich für das Studium der Physik an der Universität Stuttgart. Am 13. 10. 1971 war die Vordiplomprüfung. Nach den Diplomprüfungen schloß ich am 14. 4. 1975 die Diplomarbeit am 3. Physikalischen Insitut der Universität Stuttgart ab.

Vom September 1975 bis Februar 1977 war ich am Seminar für Studienreferendare in Heilbronn. Am 3. 2. 1977 legte ich dort das zweite Staatsexamen zum Assesor des Lehramts ab.

Seit dem SS 1977 bin ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen für das Fach Zahnmedizin immatrikuliert.
Am 6. 6. 1977 bestand ich das Vorphysikum, am 3. 4. 1979 das Physikum.

Das Staatsexamen legte ich am 14. 12. 1981 ab.